GEOFFREY M. COOPER

HÜCRE

MOLEKÜLER YAKLAŞIM

ULUSLARARASI
SEKİZİNCİ BASKI

ÇEVİRİ EDİTÖRLERİ
ERSAN KALAY
NEŞE ATABEY
MELEK ÖZTÜRK

ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ
2012

Hücre

Moleküler Yaklaşım

ULUSLARARASI
SEKİZİNCİ BASKI

Geoffrey M. Cooper
BOSTON UNIVERSITY

Çeviri Editörleri

Ersan Kalay
Karadeniz Teknik Üniversitesi

Neşe Atabey
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Melek Öztürk
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ
2012

© 2021 Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

Hücre: Moleküler Yaklaşım

Baskı: 2021

Çeviri Editörleri: Ersan Kalay, Neşe Atabey, Melek Öztürk
ISBN: 978-625-7146-84-5

Orijinal Adı: THE CELL: A Molecular Approach, EIGHTH INTERNATIONAL EDITION
Editör: Geoffrey M. Cooper
Yayıncı Firma: Copyright 2019, Oxford Publishing Limited
ISBN: 9781605358635

0533 511 65 31 Online Alışveriş www.ankaranobel.com

© 2019 Oxford University Press

The Cell: A Molecular Approach, Eighth International Edition was originally published in English in 2019. This translation is published by arrangement with Oxford University Press. Ankara Nobel Tip Kitabevleri is solely responsible for this translation from the original work and Oxford University Press shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon.

Hücre Moleküler Yaklaşım'ın 8. Uluslararası Baskısı, orijinali İngilizce olarak 2019 yılında yayımlandı. Bu çeviri Oxford University Press ile yapılan sözleşme ile yayımlanmıştır. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri bu çeviriyi kendi sorumluluğu dahilinde yaptırmıştır ve Oxford University Press bu çevirideki herhangi bir hata, eksiklik, yanlışlık, belirsizlik ve çeviriden kaynaklanan bir olumsuzluktan dolayı sorumlu değildir.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Oxford Publishing Limited, Oxford, England.

Bu kitabın Türkiye'deki her türlü yayın hakkı ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.'ne aittir. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yayım hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayınlayıcısının izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve güncellenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalıdır. Yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında, tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılması gerekli olabilir. Okuyuculara, ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan son bilgileri mutlaka kontrol etmeleri önerilir. Dozaj, uygulama şekilleri ve kontrendikasyonlar; güncel bilgiler ışığında sürekli olarak takip edilmelidir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini, en doğru ilaçları ve dozları belirlemek; uygulamayı yapan hekim sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yayına Hazırlayan	**:** Ankara Nobel Tıp Kitabevleri
Yayın Koordinatörü	**:** Mehmet Ali KARACA (mehmetalikaraca@ankaranobel.com)
Grafik Tasarım	**:** Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Grafik Birimi
Baskı ve cilt	**:** Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri Matbaacılar Sitesi 1341. Cd. No: 62 İvedik OSB/ANKARA
Sertifika No	**:** 49891
Baskı Tarihi	**:** 2021, Ankara

MERKEZ
ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ
Adres: Sağlık 1 Sok. No: 17/D Sıhhiye / ANKARA
Tel: 0 312 434 10 87 - 0 312 434 05 17
Faks: 0 312 434 02 99
E-mail: info@ankaranobel.com

ŞUBE
ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ
Adres : Süleyman Sırrı Cad.
No: 16/1 Sıhhiye / ANKARA
Tel : 0 312 432 05 18
E-mail : info@ankaranobel.com

ŞUBE
İZMİR NOBEL TIP KİTABEVİ
Adres: Kazım Dirik Mah. 186/1 Sok. No: 3D
Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 343 10 50 - 0 232 343 60 20
Faks: 0 232 343 30 60 • **E-mail**:info@ankaranobel.com

ŞUBE
İSTANBUL NOBEL KİTABEVİ
Adres : Rasim Paşa Mah. Rıhtım Cad. Derya İş Mrk.
No: 28/18 Kadıköy / İSTANBUL
Tel : 0 216 550 09 07
E-mail : info@ankaranobel.com

Online Satış: www.ankaranobel.com

Kısa İçerik Tablosu

Kısım I **Temeller ve Esaslar** 1

Bölüm 1 Hücrelere ve Hücre Araştırmalarına Giriş 3
Bölüm 2 Moleküller ve Zarlar 45
Bölüm 3 Biyoenerjetik ve Metabolizma 81
Bölüm 4 Moleküler Biyolojinin Temelleri 113
Bölüm 5 Genomik, Proteomik ve Sistem Biyolojisi 157

Kısım II **Genetik Bilgi Akışı** 185

Bölüm 6 Genler ve Genomlar 187
Bölüm 7 Genomik DNA'nın Replikasyonu, Devamlılığı ve Yeniden Düzenlenmesi 215
Bölüm 8 RNA Sentezi ve İşlenmesi 253
Bölüm 9 Transkripsiyonel Düzenlenme ve Epigenetik 285
Bölüm 10 Protein Sentezi, İşlenmesi ve Düzenlenmesi 315

Kısım III **Hücre Yapısı ve İşlevi** 353

Bölüm 11 Çekirdek (Nükleus) 355
Bölüm 12 Protein Tasnifi ve Taşınması 383
Bölüm 13 Mitokondriler, Kloroplastlar ve Peroksizomlar 425
Bölüm 14 Hücre İskeleti ve Hücre Hareketi 453
Bölüm 15 Plazma Zarı 501
Bölüm 16 Hücre Duvarları, Ekstraselüler (Hücre Dışı) Matriks ve Etkileşimleri 539

Kısım IV **Hücre Regülasyonu** 541

Bölüm 17 Hücre Sinyal İletimi 543
Bölüm 18 Hücre Döngüsü 579
Bölüm 19 Hücre Yenilenmesi ve Hücre Ölümü 611
Bölüm 20 Kanser 643

İçindekiler

KISIM I Temeller ve Esaslar 1

1 Hücrelere ve Hücre Araştırmalarına Giriş 3

1.1 Hücrelerin Kökeni ve Evrimi 4
İlk hücre nasıl ortaya çıktı? 4
Metabolizmanın evrimi 7
Prokaryotlar 8
Ökaryotik hücreler 9
Ökaryotların kökeni 11
Çok hücreli organizmaların gelişimi 13

1.2 Hücre Biyolojisinde Deneysel Modeller 17
E. coli 18
Mayalar 18
Caenorhabditis elegans ve *Drosophila melanogaster* 19
Arabidopsis thaliana 20
Omurgalılar 21
Hayvan hücre kültürü 22
Anahtar Deney HeLa Hücreleri: İlk İnsan Hücre Hattı 24
Virüsler 25
Moleküler Tıp Virüsler ve Kanser 26

1.3 Hücre Biyolojisinin Araçları: Mikroskobi ve Hücre Altbirimlerine Ayırma (Subcellular Fractionation) 27
Işık mikroskobu 27
Floresan mikroskop ve GFP 30
Protein hareketlerini ve etkileşimlerini takip etme 31
Odağı keskinleştirme ve hücreleri üç boyutlu görme 32
Süper-çözünürlüklü mikroskop: kırınım bariyerini kırma 33
Elektron mikroskobisi 35
Hücre Altbirimlerine Ayırma (Subcellular fractionation) 36
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 40

2 Moleküller ve Zarlar 43

2.1 Hücre Molekülleri 43
Kimyasal bağlar 44
Karbohidratlar 47
Lipitler 49
Nükleik asitler 51
Proteinler 53
Anahtar Deney Polipeptit Zincirlerinin Katlanması 56

2.2 Biyolojik Katalizörler Olarak Enzimler 60
Enzimlerin katalitik aktivitesi 61
Enzimatik kataliz mekanizmaları 62
Koenzimler 64
Enzim aktivitesinin regülasyonu 66

2.3 Hücre Zarları 67
Zar lipitleri 68
Zar proteinleri 69
Anahtar Deney Hücre Zarlarının Yapısı 71
Hücre zarlarından transport 72
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 74

3 Biyoenerjetik ve Metabolizma 77

3.1 Metabolik Enerji ve ATP 77
Termodinamiğin yasaları 77
ATP'nin rolü 79

3.2 Glikoliz ve Oksidatif Fosforilasyon 81
Glikoliz 81
Sitrik asit döngüsü 83
Lipitlerden enerji elde edilmesi 84
Elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon 86
Kemiozmotik eşleşme 88
Anahtar Deney Kemiozmotik Teori 89

3.3 Fotosentez 92
Elektron taşınması 92
ATP sentezi 95
Glukoz sentezi 96

3.4 Hücre Bileşenlerinin Biyosentezi 97
Karbohidratlar 97
Lipitler 98
Proteinler 99
Nükleik asitler 101
Anahtar Deney Antimetabolitler, Kanser ve AIDS 102
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 104

4 Moleküler Biyolojinin Temelleri 107

4.1 Kalıtım, Genler ve DNA 107
Genler ve kromozomlar 108
DNA'nın genetik materyal olarak tanımlanması 111
DNA'nın yapısı 111
DNA'nın replikasyonu 113

4.2 Genetik Bilginin İfadesi 115
Mesajcı RNA'nın rolü 116
Genetik kod 116
RNA virüsleri ve ters (*reverse*) transkripsiyon 119
Anahtar Deney DNA Provirüs Hipotezi 120

4.3 Rekombinant DNA 121
Restriksiyon endonükleazlar 122
Rekombinant DNA moleküllerinin oluşturulması 124
DNA dizi analizi 127
Klonlanmış genlerin ekspresyonu 127

4.4 Nükleik Asitlerin ve Proteinlerin Saptanması 129
DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu ile amplifikasyonu 129
Nükleik asit hibridizasyonu 131
Protein probları olarak antikorlar 132

4.5 Ökaryotlarda Gen Fonksiyonu 135
Hayvan ve bitkilerde gen aktarımı 136
Klonlanmış DNA'larda mutasyon oluşturma 139
Hücresel genlerde mutasyon oluşturma 139
CRISPR/Cas sistemi ile genom mühendisliği 141
mRNA'yı hedefleme 141
Anahtar Deney RNA İnterferens 143
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 145

5 Genomik, Proteomik ve Sistem Biyolojisi 149

5.1 Genomlar ve Transkriptomlar 149
Bakteri ve maya genomları 150
Caenorhabditis elegans, *Drosophila melanogaster* ve *Arabidopsis thaliana* genomları 151
İnsan genomu 152
Diğer omurgalıların genomları 153
Anahtar Deney İnsan Genomu 155
Yeni nesil dizileme ve kişisel genomlar 156
Gen ekspresyonunun global analizleri 158

5.2 Proteomik 160
Hücre proteinlerinin tanımlanması 160
Protein lokalizasyonunun global analizi 161
Protein etkileşimleri 162

5.3 Sistem Biyolojisi 165
Gen fonksiyonunun sistematik taramaları 166
Gen ekspresyonunun düzenlenmesi 167
Ağlar 168
Sentetik biyoloji 170
Moleküler Tıp Sıtma ve Sentetik Biyoloji 172
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 174

KISIM II Genetik Bilgi Akışı 177

6 Genler ve Genomlar 179

6.1 Ökaryotik Genlerin Yapısı 179
İntronlar ve ekzonlar 181
Anahtar Deney İntronların Keşfi 183
İntronların rolleri 185

6.2 Kodlamayan Diziler 187
Kodlamayan RNA'lar 187
Anahtar Deney ENCODE Projesi 188
Tekrarlayan diziler 190
Gen duplikasyonu ve psödogenler (*pseudogenes*) 193

6.3 Kromozomlar ve kromatin 196
Kromatin 196
Sentromerler 199
Telomerler 203
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 204

7 Genomik DNA'nın Replikasyonu, Devamlılığı ve Yeniden Düzenlenmesi 207

7.1 DNA Replikasyon 207
DNA polimerazlar 208
Replikasyon çatalı 208
Replikasyonun doğruluğu 216
Orijinler (Başlangıç noktaları) ve replikasyonun başlaması 217
Telomerler ve telomerazlar: Kromozomların uçlarının sürdürülmesi 220
Anahtar Deney Telomeraz Bir Ters Transkriptazdır 221

7.2 DNA Tamiri 223
DNA hasarının doğrudan geriye döndürülmesi 224
Kesip-çıkarma (eksizyon) tamiri 225
Moleküler Tıp Kolon Kanseri ve DNA Tamiri 229
Translezyon DNA sentezi 230
Çift-iplik kırıklarının tamiri 231

7.3 DNA Yeniden Düzenlenmeleri ve Gen Amplifikasyonları 233
Antikor genleri 233
Gen amplifikasyonu 239
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 240

8. RNA Sentezi ve İşlenmesi 243

8.1 Bakterilerde Transkripsiyon 243
RNA polimeraz 244
Bakteriyel promotörler 244
Uzama ve sonlanma 245

8.2 Ökaryotik RNA Polimerazlar ve Genel Transkripsiyon Faktörleri 248
Ökaryotik RNA polimerazlar 248
Genel transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz II ile transkripsiyonun başlatılması 249
RNA Polimeraz I ve III ile transkripsiyon 252

8.3 RNA İşlenmesi ve Dönüşümü 254
Ribozomal ve taşıyıcı RNA'ların işlenmesi 255
Ökaryotlarda mRNA'nın işlenmesi 258
Kesilip-eklenme (splicing) mekanizmaları 260
Anahtar Deney snRNP'lerin Keşfi 263
Alternatif kesilip-eklenme işlemi 265
Moleküler Tıp Duchenne Musküler Distrofi için Kesilip-Eklenme (Splicing) Tedavisi 267
RNA düzeltme (editing) 268
RNA yıkımı 269
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 271

9 Transkripsiyonel Düzenlenme ve Epigenetik 273

9.1 *E. coli*'de Gen Düzenlenmesi 273
Lac represörü 273
Transkripsiyonun pozitif kontrolü 275

9.2 Ökaryotlardaki Transkripsiyon Faktörleri 276
cis-etkili düzenleyici diziler: promotörler ve güçlendiriciler (*enhancer*) 276
Transkripsiyon faktörlerinin bağlanma bölgeleri 280
Transkripsiyonel düzenleyici proteinler 281
Anahtar Deney Bir Ökaryotik Transkripsiyon Faktörünün İzolasyonu 284
Uzamanın düzenlenmesi 285

9.3 Kromatin ve Epigenetik 288
Histon modifikasyonları 288
Anahtar Deney Histon Modifikasyonunun Rolü 290
Kromatini yeniden modelleme faktörleri 293
Histonlar ve epigenetik kalıtım 294
DNA metilasyonu 295
Protein kodlamayan RNA'lar 297
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 298

10 Protein Sentezi, İşlenmesi ve Düzenlenmesi 303

10.1 mRNA'nın Translasyonu 303
Taşıyıcı RNA'lar 304
Ribozom 306
Mesajcı RNA'nın organizasyonu ve translasyonun başlaması 308
Translasyon süreci 310
Translasyonun düzenlenmesi 314

10.2 Protein Katlanması ve İşlenmesi 318
Şaperonlar ve protein katlanması 319
Protein hatalı-katlanma hastalıkları 321
Protein katlanmasını katalizleyen enzimler 323
Moleküler Tıp Alzheimer Hastalığı 324
Protein kesimi 325
Karbohidrat ve lipitlerin eklenmesi 326

10.3 Protein Fonksiyonu ve Stabilitesinin Düzenlenmesi 328
Küçük moleküllerle düzenlenme 328
Protein fosforilasyonu ve diğer modifikasyonlar 329
Anahtar Deney Tirozin Kinazların Keşfi 332
Protein-protein etkileşimleri 333
Protein yıkımı 333
VERİ ANALİZ PROBLEMİ Hücre Yapısı ve İşlevi 336

KISIM III Hücre Yapısı ve İşlevi 339

11 Çekirdek (Nükleus) 341

11.1 Nükleer Zarf ve Çekirdek ile Sitoplazma Arasındaki Trafik 341
Nükleer zarfın yapısı 342
Nükleer por kompleksi 344
Moleküler Tıp Nükleer Lamina Hastalıklar 345
Proteinlerin çekirdeğe ve çekirdekten seçici taşınımı 348
Anahtar Deney Nükleer Lokalizasyon Sinyallerinin Tanımlanması 349
RNA'ların taşınması 352
Çekirdeğe protein girişinin (import) düzenlenmesi 353

11.2 Kromatinin Organizasyonu 354
Kromozom bölgeleri 355
Kromatin yerleşimi ve transkripsiyon aktivitesi 356
Replikasyon ve transkripsiyon fabrikaları 358

11.3 Nükleer Cisimcikler 360
Çekirdekçik ve rRNA 361
Polikomb cisimcikleri: Transkripsiyonel baskılanma merkezleri 363
Cajal cisimcikleri ve benekler: snRNP'lerin işlenmesi ve depolanması 363
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 364

12 Protein Tasnifi ve Taşınması
Endoplazmik Retikulum, Golgi Aygıtı ve Lizozomlar 369

12.1 Endoplazmik Retikulum 369
Endoplazmik retikulum ve protein salgılanması 370
Proteinlerin endoplazmik retikuluma hedeflenmesi 371
Anahtar Deney Sinyal Hipotezi 373
Proteinlerin ER zarına katılması 376
ER'de protein katlanması ve işlenmesi 381
ER'de kalite kontrolü 384
Düz ER ve lipit sentezi 386
Protein ve lipitlerin ER'den dışarı taşınması 388

12.2 Golgi Aygıtı 389
Golgi'nin organizasyonu 390
Golgi içerisinde proteinlerin glikozillenmesi 390
Golgi'de lipit ve polisakkarit metabolizması 392
Proteinlerin Golgi aygıtında tasnif edilmesi ve dışarıya aktarılması 394

12.3 Vezikülle Taşıma Mekanizması 397
Kargo seçimi, manto proteinleri ve vezikül tomurcuklanması 397
Vezikül kaynaşması (Füzyonu) 399

12.4 Lizozomlar 401
Lizozomal asit hidrolazlar 401
Moleküler Tıp Gaucher Hastalığı 402
Endositoz ve lizozom oluşumu 403
Otofaji 405
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 406

13 Mitokondriler, Kloroplastlar ve Peroksizomlar 409

13.1 Mitokondriler 409
Mitokondrilerin organizasyonu ve işlevi 410
Mitokondrilerin genetik sistemi 412
Moleküler Tıp Mitokondri Replasman Terapisi 414
Proteinlerin mitokondri içine alınması ve mitokondrinin yapılanması 414
Mitokondri lipitleri 418
Metabolitlerin iç zarın diğer tarafına taşınması 419

13.2 Kloroplastlar ve Diğer Plastidler 420
Kloroplastların yapı ve işlevi 421
Kloroplast genomu 423
Kloroplast proteinlerinin içeri girişi ve tasnifi 423
Diğer plastidler 426

13.3 Peroksizomlar 427
Peroksizomların işlevleri 428
Peroksizom yapılanması 429
Moleküler Tıp Peroksizom Biyogenez Bozuklukları 430
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 433

14 Hücre İskeleti ve Hücre Hareketi 437

14.1 Aktin Filamentlerinin Yapısı ve Organizasyonu 437
Aktin filamentlerin yapılanması ve ayrışması 438
Aktin filamentlerinin plazma zarı ile ilişkisi 442
Mikrovilluslar 445
Hücre yüzey uzantıları ve hücre hareketi 446

14.2 Miyozin Motorları 449
Kas kasılması 449
Aktin ve miyozinin kas dışı hücrelerde kasılabilir yapılanmaları 453
Konvansiyonel olmayan miyozinler 454

14.3 Mikrotübüller 456
Mikrotübüllerin yapısı ve dinamik organizasyonu 456
Mikrotübüllerin yapılanması 459
MAP'lar ve mikrotübüllerin organizasyonu 461

14.4 Mikrotübül Motorları ve Hareket 462
Mikrotübül motor proteinleri 463
Anahtar Deney Kinezin İzolasyonu 464
Kargo taşınması ve hücre içi organizasyon 466
Silia ve kamçı 468
Mitoz sırasında mikrotübüller 470

14.5 Ara Filamentler 473
Ara filament proteinleri 473
Ara filamentlerin yapılanması 474
Ara filamentlerin hücre içi organizasyonu 475
Anahtar Deney Ara Filamentlerin Rolü 477
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 479

15 Plazma Zarı 483

15.1 Plazma Zarının Yapısı 483
Lipit çift tabakası 483
Plazma zar proteinleri 487
Plazma zarı bölgeleri 492

15.2 Küçük Moleküllerin Taşınması 495
Kolaylaştırılmış difüzyon ve taşıyıcı proteinler 495
İyon kanalları 497
ATP hidroliziyle desteklenen aktif taşıma (transport) 503
Moleküler Tıp Kistik Fibrozis 506
İyon gradienti ile yürütülen aktif taşıma 507

15.3 Endositoz 508
Fagositoz 508
Klatrin-aracılı endositoz 510
Anahtar Deney LDL Reseptörü 512
Lizozomlara taşıma ve reseptör geri dönüşümü 514
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 515

16 Hücre Duvarları, Ekstraselüler (Hücre Dışı) Matriks ve Hücre Etkileşimleri 519

16.1 Hücre Duvarları 519
Bakteri hücre duvarları 519
Ökaryotik hücre duvarları 521

16.2 Ekstraselüler (Hücre Dışı) Matriks ve Hücre-Matriks Etkileşimleri 524
Matriks yapısal proteinleri 524
Matriks polisakkaritleri 526
Adezyon proteinleri 527
Hücre-matriks etkileşimleri 528
Anahtar Deney İntegrinin Karakterizasyonu 530

16.3 Hücre-Hücre Etkileşimleri 532
Adezyon bağlantıları 532
Sıkı bağlantılar 535
Aralık bağlantılar (Gap junctions) 536
Plazmodezmata 536
Moleküler Tıp Aralık Bağlantı Hastalıkları 537
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 539

KISIM IV Hücre Regülasyonu 541

17 Hücre Sinyal İletimi 543

17.1 Sinyal İletim Molekülleri ve Reseptörleri 543
Hücre-hücre sinyal ileti biçimleri 544
Steroid hormonlar ve nükleer reseptör süperailesi 545
Diğer küçük moleküller tarafından sinyal iletimi 547
Peptit hormonlar ve büyüme faktörleri 548

17.2 G Proteinleri ve Siklik AMP 550
G proteinleri ve G protein-eşlikli reseptörler 550
Anahtar Deney G Protein-Eşlikli Reseptörler ve Koku Algısı 551
cAMP yolağı: İkinci mesajcılar ve protein fosforilasyonu 554

17.3 Tirozin Kinazlar, MAP Kinaz ve PI 3-Kinaz Yolakları ile Sinyal İletimi 557
Reseptör tirozin kinazlar 557
Reseptör olmayan tirozin kinazlar 559
MAP kinaz yolakları 561
Moleküler Tıp Kanser: Sinyal İletimi ve *ras* Onkogenleri 563
PI 3-kinaz/Akt ve mTOR yolakları 566

17.4 Transkripsiyon Faktörleri ile Eşleşen Reseptörler 570
TGF-β/Smad yolağı 570
NF-κB sinyal iletimi 571
Wnt ve Notch yolakları 571

17.5 Sinyal İletim Dinamikleri ve Ağları 573
Geribesleme döngüleri ve sinyal ileti dinamikleri 573
Ağlar ve çapraz iletişim 574

VERİ ANALİZ PROBLEMİ 575

18 Hücre Döngüsü 579

18.1 Ökaryot Hücre Döngüsü 579
Hücre döngüsünün evreleri 580
Hücre döngüsünün hücre büyümesi ve hücre dışı sinyaller tarafından düzenlenmesi 582
Hücre döngüsü kontrol noktaları 584

18.2 Hücre Döngüsü Düzenleyicileri 585
Protein kinazlar ve hücre döngüsünün düzenlenmesi 586
Anahtar Deney MPF'nin Keşfi 587
Anahtar Deney Siklinlerin Tanımlanması 589
Siklin ve siklin-bağımlı kinaz aileleri 591
Büyüme faktörleri ve G_1 Cdk'ların düzenlenmesi 593
S evresi ve DNA replikasyonunun düzenlenmesi 594
DNA hasarı kontrol noktaları 596

18.3 M Evresi Olayları 598
Mitozun evreleri 598
Mitoza giriş 601
İğ yapılanması kontrol noktası ve anafaza ilerleme 604
Sitokinez 606

VERİ ANALİZ PROBLEMİ 607

19 Hücre Yenilenmesi ve Hücre Ölümü 611

19.1 Kök Hücreler ve Erişkin Dokuların Devamlılığı 611
Farklılaşmış hücrelerin çoğalması 612
Kök hücreler 614
Erişkin kök hücrelerinin tıbbi uygulamaları 619

19.2 Pluripotent Kök Hücreler, Hücresel Yeniden Programlama ve Rejeneratif Tıp 621
Embriyonik kök hücreler 621
Anahtar Deney Embriyonik Kök Hücrelerin Kültürü 623
Somatik hücre çekirdek transferi 624
Uyarılmış pluripotent kök hücreler 626
Somatik hücrelerin transdiferansiyasyonu 628

19.3 Programlı Hücre Ölümü 628
Apoptoz olayları 629
Kaspazlar: Apoptozun ölüm infazcıları 631
Anahtar Deney Programlı Hücre Ölümü İçin Gerekli Genlerin Tanımlanması 632
Apotozun merkezi düzenleyicileri: Bcl-2 ailesi 634
Apoptozu düzenleyen sinyal yolakları 635
Programlı hücre ölümünün alternatif yolakları 638
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 640

20 Kanser 643

20.1 Kanserin Gelişimi ve Nedenleri 643
Kanser türleri 644
Kanserin gelişimi 645
Kanser hücrelerinin özellikleri 646
Kanserin nedenleri 649

20.2 Onkogenler 651
Retroviral onkogenler 651
Proto-onkogenler 652
İnsan kanserlerinde onkogenler 654
Anahtar Deney Proto-onkogenlerin Keşfi 655
Onkogen ürünlerinin işlevi 658

20.3 Tümör Baskılayıcı Genler 664
Tümör baskılayıcı genlerin tanımlanması 664
Tümör baskılayıcı gen ürünlerinin işlevleri 667
Kanser genom bilimi (genomik: *genomics*) 671

20.4 Kanser Tedavisinde Moleküler Yaklaşımlar 672
Korunma ve erken teşhis 673
Onkogen ürünlerini hedefleyen ilaçlar 674
Moleküler Tıp Imatinib: brc/abl Onkogenine Karşı Hedeflenen Kanser Tedavisi 677
İmmünterapi 678
VERİ ANALİZ PROBLEMİ 679

Soruların Yanıtları 683

Sözlük 697

Şekil Kaynakları 715

Dizin 717

Yazar Hakkında

Geoffrey M. Cooper Boston Üniversitesi'nde Biyoloji Profesördür. 1973'te Miami Üniversitesi'nden Biyokimya dalında doktora aldıktan sonra çalışmalarını Wisconsin Üniversitesi'nde Howard Temin ile sürdürdü ve burada Rous sarkoma virüsünün ve ilgili retrovirüslerin proviral DNA'larını karakterize etmek için gen transfer deneyleri geliştirdi. Daha sonra 1975'te Dana-Farber Kanser Enstitüsü Fakültesi'ne ve Harvard Tıp Fakültesi'ne katıldı ve burada insan kanserlerinde onkogenlerin keşfine öncülük etti. 1998'de Biyoloji Kürsüsü Başkanı olarak Boston Üniversitesi'ne taşındı ve ardından Doğa Bilimleri Fakültesi'nde Dekan Yardımcısı olarak görev yaptı, lisans düzeyinde hücre biyolojisi dersleri verdi ve hücre çoğalması ile programlı hücre ölümünü düzenleyen sinyal yolaklarında onkogenlerin rolleri üzerindeki araştırmalarına devam etti. Kendisi 100'ün üzerinde araştırma makalesinin, kanser ile ilgili iki ders kitabının ve tıbbi araştırmalarda sahtecilikle ilgili, The Prize (Ödül) başlıklı, ödüllü bir romanın yazarıdır.

Çevirmenler

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Ersan KALAY
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Prof. Dr. Neşe ATABEY
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova, İzmir
İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Melek ÖZTÜRK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Çeviri Kurulu

KISIM I: Temeller ve Esaslar

Bölüm 1 **Hücrelere ve Hücre Araştırmalarına Giriş**
Dr. Öğr. Üyesi Bayram TORAMAN,
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Trabzon

Bölüm 2 **Moleküller ve Zarlar**
Prof. Dr. Gül GÜNER AKDOĞAN
İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı-İzmir

Bölüm 3 **Biyoenerjetik ve Metabolizma**
Prof. Dr. Gül GÜNER AKDOĞAN
İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı-İzmir

Bölüm 4 **Moleküler Biyolojinin Temelleri**
Prof. Dr. Ersan KALAY
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Trabzon

Bölüm 5 **Genomik, Proteomik ve Sistem Biyolojisi**
Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Bursa

KISIM II: Genetik Bilgi Akışı

Bölüm 6 **Genler ve Genomlar**
Dr. Öğr. Üyesi Yavuz OKTAY
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Balçova, İzmir
Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü-Balçova, İzmir
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi-Balçova, İzmir

Bölüm 7 **Genomik DNA'nın Replikasyonu, Devamlılığı ve Yeniden Düzenlenmesi**
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba DİNÇER
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Trabzon

Bölüm 8 **RNA Sentezi ve İşlenmesi**
Dr. Öğr. Üyesi M. Alper ARSLAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Samsun

Bölüm 9 **Transkripsiyonel Düzenlenme ve Epigenetik**
Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YILDIZ
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Trabzon

Bölüm 10 **Protein Sentezi, İşlenmesi ve Düzenlenmesi**
Prof. Dr. Şükriye AYTER
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Ankara

KISIM III: Hücre Yapısı ve İşlevi

Bölüm 11 **Çekirdek (Nükleus)**
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Banu DEMİR
İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-İzmir

Bölüm 12 **Protein Tasnifi ve Taşınması**
Doç. Dr. Zeynep YÜCE
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-İzmir

Bölüm 13 **Mitokondriler, Kloroplastlar ve Peroksizomlar**
Prof. Dr. Gülay BULUT
Bahçeşehir Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü-İstanbul

Bölüm 14 **Hücre İskeleti ve Hücre Hareketi**
Prof. Dr. Ersan KALAY
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Trabzon

Bölüm 15 **Plazma Zarı**
Prof. Dr. Gülay BULUT
Bahçeşehir Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü-İstanbul

Bölüm 16 **Hücre Duvarları, Ekstraselüler (Hücre Dışı) Matriks ve Etkileşimleri**
Doç. Dr. Güneş ÖZHAN
Dokuz Eylül Üniversitesi-İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü-Balçova, İzmir
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi-Balçova, İzmir

KISIM IV Hücre Regülasyonu

Bölüm 17 **Hücre Sinyal İletimi**
Doç. Dr. Güneş ÖZHAN
Dokuz Eylül Üniversitesi-İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Balçova, İzmir
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi-Balçova, İzmir

Bölüm 18 **Hücre Döngüsü**
Doç. Dr. Kasım DİRİL
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Balçova, İzmir
Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü-Balçova, İzmir
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi-Balçova, İzmir

Bölüm 19 **Hücre Yenilenmesi ve Hücre Ölümü**
Prof. Dr. Melek ÖZTÜRK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-İstanbul

Bölüm 20 **Kanser**
Prof. Dr. Nejat DALAY
İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü-İstanbul (*Emekli Öğretim Üyesi*)

Önsöz

Hücre biyolojisini öğrenmek, alanın çok geniş ve çok hızla ilerliyor olması, sürekli yeni bilgi bombardımanına uğraması gibi nedenlerle çok göz korkutucu bir görev olabilir. Buradaki asıl zorluk, ayrıntılarda boğulmadan temel kavramlara nasıl hakim olunacağıdır. Öğrencilerin "gerçekleri" bugün gördüğümüz şekliyle ezberlemek yerine, hücre biyolojisinin ilkelerini anlamaya ve yeni gelişmeleri taktir etmeye ihtiyaçları var. Aynı zamanda, eğitim materyali öğrencileri düşünmeye sevk edecek ve daha sonraki çalışmalar için sağlam bir temel oluşturacak derinlikte sunulmalıdır. "*Hücre*"nin Sekizinci Baskısı, hücre biyolojisinin temel kavramlarına vurgu yapmakta ve günümüz öğrencilerinin ve eğiticilerinin ihtiyaçlarını karşılamak için tasarlanmış yeni özellikler içermektedir.

"*Hücre*"nin bu baskısı, öğrencilerin hücre biyolojisinin ilkelerini ve kavramlarını anlamalarına yardımcı olurken, hızla ilerleyen bu alanda devam eden araştırmaların heyecanı ve önemini anlamalarına yardımcı olma hedefini sürdürmektedir. Hücre ve moleküler biyoloji konusundaki anlayışımız, son üç yılda birçok yönden ilerleme kaydetti ve bu önemli gelişmeler mevcut baskıya dahil edildi. En çarpıcı ilerlemelerden bazıları genom bilimindeki (genomik) ilerlemelerden ve yüksek ökaryotlardaki kompleks gen düzenleme mekanizmalarının anlaşılması konularından gelmeye devam etti. Bu baskıya eklenen yeni bir bölüm—Transkripsiyonel Düzenleme ve Epigenetik—bu hızla gelişen alanları vurgulamaktadır. Güncel baskının kapsadığı diğer önemli gelişmeler arasında proteomikteki, sentetik biyolojideki, mitokondriyal replasman tedavisindeki, Duchenne kas distrofisi için kesilip-eklenme (*splicing*) tedavisindeki ve kanser immunterapisindeki ilerlemeler yer almaktadır.

Yeni bilgi ve materyaller eklemenin ötesinde, "*Hücre*"nin Sekizinci Baskısı, günümüz öğrencilerini eğitebilecek kullanışlı bir metin olarak geliştirmek için kapsamlı bir şekilde revize edildi. En etkili bilim öğretiminin, aktif öğrenci katılımına odaklanılarak yapıldığında olduğu çok açık hale geldi. Bunu kolaylaştırmak ve öğrencilerin çok fazla bilgiyle bunaltılmasını önlemek için kavramlara odaklandım, gereksiz ayrıntıları en aza indirdim ve metni kısalttım. Ek olarak, çok farklı birikimlerle gelen öğrencilerin hücre biyolojisi dersini aldıklarını bilerek, kimyasal bağların doğası ve termodinamik konularına ek giriş bilgileri eklendi. Bu eklemelerin yapılmasına rağmen, "*Hücre*" önemli ölçüde kısaltıldı ve metnin hücre ve moleküler biyoloji alanında ilk derslerini alan lisans öğrencileri için dahi kolay anlaşılabilir ve okunabilir olarak kalması sağlandı.

Bu baskıda, her bölümün bağımsız alt-bölümlere ayrılmasına ve eğitmenlerin konuların işlenme sırasını kolayca değiştirmesine olanak sağlayacak yeniden düzenlenmeler gerçekleştirildi. Öğrenci katılımını optimize etmek için, her bölüm Öğrenme Hedefleri ile başladı ve kenarlara temel kavramları vurgulayan notlar eklendi. Her bölüm bir özet ve bölümlere göre genişletil-

miş soru dizisi ile sona ermektedir. Bu baskıdaki sorular bilgi ve kavramadan analiz ve senteze kadar, Bloom'un taksonomisinin çeşitli düzeylerini kapsamaktadır.

"*Hücre*"nin ayırt edici özellikleri arasında, sırasıyla klinik uygulamaları vurgulayan ve yeni ufuklar açan araştırma makalelerini tanımlayan Moleküler Tıp ve Anahtar Deney yazıları bulunmaktadır. Bu yazılara, konunun temel yönlerine dikkat çekmek ve öğrencilere bu araştırmanın alanımızda nasıl bir ilerlemeye neden olduğuna dair bir fikir vermek için tasarlanan ek sorular eklendi. Bu baskının yeni bir özelliği, her bölümün sonuna Veri Analizi Problemleri'nin eklenmesidir. Orijinal araştırma makalelerinden veri ve rakamlar sunan bu problemler, öğrencileri deneysel yöntemlerin ve sonuçlarının analizine yönlendirir. Bu problemler, Yedinci Baskının Eğitmen Kaynakları Kütüphanesi'ne dahil edilmiş ve birçok eğitmen onları değerli bir kaynak olarak görmüştü, bu tercih doğrudan mevcut baskının metnine dahil edildi (tek sayılı yanıtlar kitabın arkasında ve çift numaralılar ise Eğitmen Kaynaklarında yer aldı). Bunlar da Anahtar Deney ve Moleküler Tıp makaleleri gibi tartışmalar için mükemmel materyaller olup, öğrencilerin aktif katılımı için fırsatlar sağlamaktadır. Öğrenci katılımına yönelik bu önemli yaklaşımı kolaylaştırmak için "*Hücre*"nin bu baskısının Eğitmen Kaynak Kütüphanesi'nde bir Aktif Öğrenme Kılavuzu yer almaktadır.

Umudum, "*Hücre*" de yapılan bu değişikliklerin öğrencileri teşvik etmesi ve çağdaş hücre ve moleküler biyolojinin heyecanını yaymaya ve zorluklarını aşmaya yardımcı olmasıdır. Alanımızdaki fırsatlar her zamankinden daha büyük ve bugünün öğrencileri yarının ilerlemelerinden sorumlu olacak.

Teşekkür Bölümü

Veri Analizi Problemlerini sağladıkları için Marianna Pap ve Jozsef Szeberenyi'ye özellikle minnettarım.

Kitap ayrıca, önceki baskıyı kullanan hakemlerin, meslektaşların ve eğitmenlerin yorum ve önerilerinden de yararlandı. Özenli yorumları ve tavsiyeleri için kitabı gözden geçiren aşağıdaki hakemlere teşekkür etmekten memnuniyet duyuyorum:

Nancy Bae	*Midwestern University*
Esther Biswas-Fiss	*University of Delaware*
Paula Bubulya	*Wright State University*
Jason Bush	*California State University, Fresno*
Lucinda Carnell	*Central Washington University*
Amanda Charlesworth	*University of Colorado Denver*
Gary S. Coombs	*Waldorf University*
David P. Gardner	*Marian University*
Karl R. Fath	*Queens College, City University of New York*
Laura Francis	*University of Massachusetts Amherst*
Jennifer L. Frey tag	*The Sage Colleges*
Neil C. Haave	*University of Alberta*
Jennifer Hackney Price	*Arizona State University*
Philip L. Hertzler	*Central Michigan University*
Nathan Jebbett	*University of Vermont*
Cheryl Jorcyk	*Boise State University*
Ondra M. Kielbasa	*Alvernia University*
Faith L. W. Liebl	*Southern Illinois University Edwardsville*
Jeroen Roelofs	*Kansas State University*
German Rosas-Acosta	*The University of Texas at El Paso*

Ryan A. Shanks	*University of North Georgia*
John W. Steele	*Humboldt State University*
Shannon Stevenson	*University of Minnesota Duluth*
Geoffrey Toner	*Thomas Jefferson University*
Tricia A. Van Laar	*California State University Fresno*
Leticia Vega	*Barry University*
Liu Zhiming	*Eastern New Mexico University*

Andy Sinauer'e son yirmi yılı aşkın süredir bu projeye verdiği sürekli destek için teşekkür etmekten de memnuniyet duyuyorum. Andy ve meslektaşları Dean Scudder ve Chris Small bir kez daha heyecan verici ve birlikte çalışmayı keyifli kılan fikirlerle doluydu. Ami Chiara, Donna DiCarlo'nun tasarımı ile sayfa düzeninde güzel bir sonuç elde edildi. Tracy Marton fevkalade yardımsever ve destekleyici bir prodüksiyon editörüydü ve çalışmalarına Kathaleen Emerson yardım etti. Kendilerine ve Sinauer Associates'teki meslektaşlarına sabırlı ve dikkatli çalışmaları için minnettarım.

Geoffrey M. Cooper
Haziran, 2018

Organizasyonu ve Özellikleri *Hücre*, Sekizinci Baskı

"Hücre", bir yarıyılda tamamlanabilecek ve öğrencilerin kitabın tüm içeriğine hakim olmalarını sağlayacak, anlaşılır ve öğretilebilir bir metin olarak tasarlanmıştır. Öğrencilerin çoğunun daha önce organik kimya, biyokimya veya moleküler biyoloji derslerini almamış, ancak, biyolojiye giriş ve genel kimya derslerini almış olacakları varsayılmıştır. Kitabın organizasyonu ve özellikleri birçok yönden, öğrencilerin konulara yaklaşımlarına ve anlamalarına yardımcı olacaktır.

Organizasyon

"Hücre", her biri kendi içerisinde bağımsız dört kısma ayrılmıştır, böylece konuların sıralaması ve vurgusu, farklı derslerin ihtiyaçları doğrultusunda kolayca değiştirilebilir.

Kısım I; hücrelerin evrimi, hücreleri inceleme yöntemleri, hücrelerin kimyası (kimyasal bağlar ve termodinamiğin gözden geçirilmesi dahil), moleküler biyolojinin esasları, genom bilim (genomiks) ve sistem biyolojisi ile ilgili temelleri sağlayacak bölümleri içermektedir. Kapsamlı bir biyolojiye giriş dersi veya hücre biyolojisi dersi alarak güçlü bir temel oluşturmuş olan öğrenciler için bu bölümlerin bazıları atlanabilir ya da sadece gözden geçirmek için kullanılabilir.

Kısım II; hücrelerin moleküler biyolojisi üzerine odaklanır ve genom organizasyonu ve dizilimi; DNA replikasyonu ve tamiri; transkripsiyon ve RNA işlenmesi; proteinlerin sentezi, işlenmesi ve düzenlenmesi ile ilgili bölümleri içermektedir.

Kısım III; çekirdek, sitoplazmik organeller, hücre iskeleti, plazma zarı ve hücre dışı (ekstraselüler) matriksin anlatıldığı hücre yapı ve işlevine ilişkin bölümleri içermektedir. Kitabın bu kısmı, Kısım II' deki moleküler biyolojiyi ökaryotik hücreler bağlamında açıklayan, çekirdek anlatımıyla başlar, daha sonra hücrenin dış yüzeyine doğru, sitoplazmik organeller ile hücre iskeletinden hücre zarına ve hücrenin dışına ilerler. Bu bölümler nispeten bağımsızdır ve belli bir ders için daha uygun olacaksa farklı bir sıralama ile de kullanılabilir.

Son olarak Kısım IV; hücre sinyal iletimi, hücre döngüsü, programlı hücre ölümü ve kök hücreler gibi hücre düzenlenmesinin hızla gelişen ve heyecan verici alanlarına odaklanan konuları kapsar. Kitabın bu kısmı, temel hücre regülasyon mekanizmalarındaki bozuklukların sonuçlarını irdeleyen kanser bölümü ile sona ermektedir.

Özellikler

Öğrencilerin, kitabın içeriğine hakim olmalarını ve algılamalarını kolaylaştırmak üzere "Hücre"ye bazı pedagojik özellikler eklenmiştir. Bu özellikler, bu kitaptan çalışan öğrencilere rehber olması için aşağıda özetlenmiştir.

BÖLÜMLERİN ORGANİZASYONU Her bölüm, üç ya da beş ana kısma ayrılmış ve bunlar daha sonra benzer sayıda alt kısımlara ayrılmıştır. Her bölümün başında yer alan ve ana konuları listeleyen bir özet, bölümün içeriğine genel bir bakış sağlamaktadır. Ana bölümler, takibi kolaylaştırmak için bağımsız şekilde numaralandırılmıştır.

ÖĞRENME HEDEFLERİ Ana bölümlerin her biri, öğrencileri organize etmeye ve dikkatlerini o konu üzerinde odaklamaya yardımcı olan Öğrenme Hedefleri ile başlamaktadır.

ÖZET VE SORULAR Bölümler, kısımların özeti ve sorularını içeren bir genel değerlendirme ile sona ermektedir (tek numaralı soruların cevapları kitabın arkasında yer alır ve çift numaralı sorunların cevaplarına Eğitmen Kaynakları'ndadır). Sorular, Bloom taksonomisinin bilgi ve kavrayışta analiz ve senteze kadar çeşitli düzeylerini kapsamaktadır.

KENAR NOTLARI Metnin tamamında, ana noktalar kenar notları olarak konunun ana hatlarını sağlayacak şekilde özetlenmiştir.

ANAHTAR TERİMLER ve SÖZLÜK Anahtar terimler her bölüm içinde ilk verildikleri yerde ve kitabın sonundaki sözlükte koyu yazılarak tanımlanmaktadır.

RESİMLER ve MİKROSKOP GÖRÜNTÜLERİ Metni tamamlamak ve görsel olarak güçlendirmek için tam-renkli resim ve mikroskop görüntüleri illüstrasyon programı geliştirildi.

ANAHTAR DENEYLER VE MOLEKÜLER TIP YAZILARI Her bölümde ya iki Anahtar Deney ya da bir Anahtar Deney ve bir Moleküler Tıp yazısı bulunmaktadır. Bu özellikler, öğrencilerin hem hücre ve moleküler biyolojinin deneysel temellerini hem de bunların modern tıbba uyarlanmasını algılamalarını sağlamak üzere tasarlanmıştır. Bu yazılara, konunun temel yönlerine dikkat çekmek için tasarlanmış olan ek sorular eklendi. Bu yazılar aynı zamanda Anahtar Deneylerin dayandığı orijinal makalenin gözden geçirilmesi ile birlikte yapılacak öğrenci tartışmaları için de yararlı bir temel sağlamaktadır.

VERİ ANALİZ PROBLEMLERİ Her bölüm, orijinal araştırma makalelerinin verileri ile birlikte öğrencileri deneysel yöntemlerin ve sonuçların analizine yönlendiren sorular sunan bir Veri Analiz Problemi ile son bulur (tek numaralı soruların yanıtları kitabın arkasında, çift numaralı sorunların yanıtları çevrim-içi (on-line) olarak verilmiştir). Anahtar Deney ve Moleküler Tıp yazıları gibi, Veri Analiz Problemleri de tartışmalar için mükemmel materyaller olup öğrencilerin öğrenmeye aktif katılımı için fırsatlar sağlar.

ANİMASYON VE VİDEO REFERANSLARI Kenar ve bölüm sonlarındaki Web bağlantısı (URL) kutuları öğrencileri web sitesinin animasyonlarına ve videolarına yönlendirir.

Eşlik Eden Medya ve Ekleri
Hücre, Sekizinci Baskı

eKitap (ISBN 9-781-60535-909-0)
"Hücre", Sekizinci Baskı, RedShelf ve VitalSource dahil olmak üzere çeşitli formatlarda e-Kitap olarak mevcuttur. Tüm mobil cihazlar tarafından desteklenmektedir.

Öğrenciler için

Eşlik Eden Web Sitesi (www.oup.com/uk/cooper8e)

"Hücre", Sekizinci Baskı için tamamlayıcı web sitesi öğrencilere çok çeşitli çalışma ve inceleme materyalleri ve zengin multimedya kaynakları sağlar. Ücretsiz olarak sağlanan site (erişim kodu gerekmez) aşağıdaki kaynakları içerir:

- *Bölümlere Genel Bakış:* Her bölümün içeriğinin kısaca tanıtımı
- *Videolar:* Öğrencilerin karmaşık hücresel ve moleküler yapıları ve süreçleri anlamalarına yardımcı olmak için çevrimiçi videolar (kitapta ilgili bölümlerde atıfta bulunuldu)
- *Animasyonlar:* Anahtar kavramların ve süreçlerin anlatımlı animasyonları (kitapta ilgili bölümlerde atıfta bulunulmuştur)
- *Mikrograflar:* Hücresel yapıyı gösteren interaktif mikroskop görüntüleri
- *Bilgi Kartları:* Öğrencilerin her bölümde verilen temel terminolojiyi öğrenmelerine destek olacak yardımcı kaynaklar
- *Veri Analizi Problemleri:* Deneysel veriler üzerinde çalışarak öğrencilerin ilgisini çekmek.
- *Kitap-içi Özetler:* Konunun anlaşılmasını pekiştiren bölüm sonu özetleri
- *Referanslar:* Her bölüm için ek referans bilgilerinin kapsamlı bir listesi
- *Çevrim-içi Kısa Sınavlar:* Her bölüm için eğitmen tarafından atanabilen iki soru seti (Eğitmenler, öğrencilerinin sınavlara erişebilmesi için online kaydolmalıdırlar.)
    - Çoktan seçmeli kısa sınavlar ile bölümdeki temel bilgileri kavrama testi.
    - Öğrencilerden bölümden neler öğrendiklerini ölçmek için açık uçlu sorular.

- *Web Bağlantıları:* Seçilmiş ders kitabı konuları hakkında ek bilgi sağlayan bağlantılar
- *Tam Sözlük:* Ders kitabı terminolojisinin kolayca taranabildiği rehber

Eğitmenler için (yetkilendirilen kullanıcılara yöneliktir)

Yardımcı Kaynak Merkezi (ww.oup.com/uk/cooper8e)

Yardımcı Kaynak Merkezi derslerinizi planlamanıza, derslerinizi sunmanıza ve öğrencilerinizi değerlendirmenize yardımcı olacak çok çeşitli dijital kaynaklar içerir. İçindekiler aşağıdakileri kapsar:

- *Eğitmen Kılavuzu ve Aktif Öğrenme Kılavuzu:*
  - **Aktif Öğrenme Kılavuzu;** sınıf içi alıştırmalar, ilgili medya kaynaklarına referanslar, tıklama soruları ve daha fazlasını içerir. Tamamı metinde yer alan Öğrenme Hedefleri çerçevesinde yapılandırılmıştır ve sınıfta dinamik bir öğrenme ortamı oluşturmanıza yardımcı olmak için tasarlanmıştır
  - **Bölümlere genel bakışlar, gözden geçirmeler ve anahtar terimler**
- *Veri Analizi Problemleri:* Deneysel verilerle çalışarak öğrencilerin ilgisini çekin
- *Ders Kitabı Şekilleri ve Tabloları:* Tümü PowerPoint slaytlarında hem yüksek hem de düşük çözünürlüklü JPEG'ler olarak mevcuttur
- *Animasyonlar:* Animasyonların koleksiyonu derslerde kullanılmak üzere Tamamlayıcı İnternet Sitesindedir
- *Kitap-içi ve Çevrim-içi Soruların Cevapları:* Tüm Anahtar Deney ve Moleküler Tıp kutularındaki sorulara, çift numaralı Veri Analizi ve Bölüm Genel Bakış sorularına bölümlere ve kategoriye göre verilen cevaplar
- *Çevrimiçi Kısa Sınav Soruları:* "*Hücre*"nin Tamamlayıcı Web Sitesi, sonuçları çevrim-içi bir not defterine aktarılan önceden oluşturulmuş kısa bölüm sınavları içerir. Kayıtlı eğitmenler bu kısa sınavlara erişebilir ve bunları öğrencilere atamayı veya öğrencilerin gözden geçirme amaçlı kullanmalarına izin vermeyi seçebilirler. (Eğitmenlerin, öğrencilerinin sınav olabilmeleri için kaydolmaları gerekir.) Eğitmenler ayrıca kendi sorularını ekleyebilir ve kendi kısa sınavlarını oluşturabilir.
- *Test Bankası:* Sekizinci Baskı için yeniden düzenlenmiş ve güncellenmiş olan Test Bankası, her bölümdeki tüm içeriği kapsayan, 1300'den fazla çoktan seçmeli, boşlukları doldurma, doğru/yanlış ve kısa yanıtlı sorular içerir. Tüm sorular için Bloom Taksonomisi'ne atıfta bulunulmuş olması değerlendirmeler oluştururken doğru soru dengesini seçmeyi kolaylaştırır.
- *Bilgisayarlı Test Bankası:* Tüm test bankası ve tüm çevrimiçi sınav soruları Blackboard Sertifika yazılımından sağlanır. Sertifika, yayıncı tarafından sağlanan soruların ve eğitmen tarafından oluşturulan soruların herhangi bir kombinasyonundan oluşan sınavları bir araya getirmesini kolaylaştırır. Ayrıca, kısa ve uzun sınavlar Blackboard ve Moodle gibi birçok farklı ders yönetim sistemine aktarılabilir.

Temeller ve Esaslar

Bölüm 1 Hücrelere ve Hücre Araştırmalarına Giriş

Bölüm 2 Moleküller ve Zarlar

Bölüm 3 Biyoenerjetik ve Metabolizma

Bölüm 4 Moleküler Biyolojinin Temelleri

Bölüm 5 Genomik, Proteomik ve Sistem Biyolojisi

BÖLÜM

1

Hücrelere ve Hücre Araştırmalarına Giriş

Hücrelerin moleküler biyolojisini anlamak, biyolojik bilimlerin en aktif ve temel araştırma alanlarından biridir. Bu sadece temel bilim açısından değil, aynı zamanda hücre ve moleküler biyolojinin tıp, biyoteknoloji ve tarıma yönelik sayısız uygulamaları için de geçerlidir. Özellikle tüm genomlara ait dizilerin hızlı bir şekilde elde edilebiliyor olması ile hücre ve moleküler biyolojideki ilerlemeler, tıp uygulamalarında yeni ufuklar açmaktadır. Çarpıcı örnekler olarak; genom düzeltme; kalp hastalığı, romatoid artrit ve diyabet gibi çeşitli yaygın hastalıklara yatkınlığa katkıda bulunan genlerin tanımlanması; özellikle kanser hücrelerinin büyümesine müdahale etmeyi hedefleyen yeni ilaçların geliştirilmesi; hasarlı dokuların yerini alma ve diyabet, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve omurilik yaralanmaları gibi rahatsızlıkları olan hastaları tedavi etmek için kök hücrelerin potansiyel kullanımı sayılabilir.

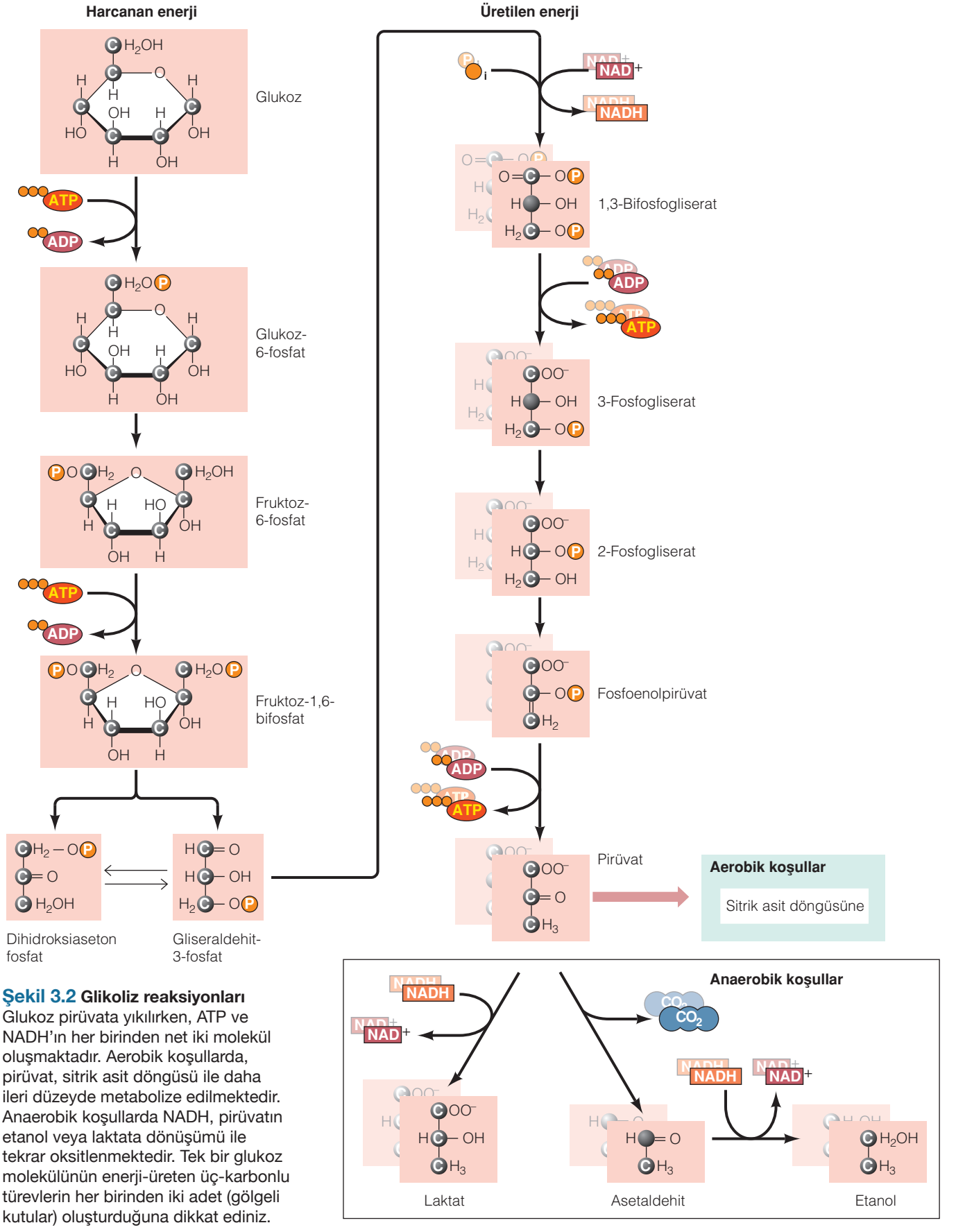
Hücre ve moleküler biyoloji böyle hızla büyüyen bir araştırma alanı olduğu için, şu andaki bilgi düzeyimiz kadar, bunlara ulaşmamızı sağlayan deneysel temelleri anlamak da önemlidir. Bu nedenle, bu bölümde hücrelerin bazı temel özelliklerinin incelenmesinin yanı sıra, hücrelerin nasıl çalışıldığı üzerine de odaklanılacaktır. Hücreler arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları tam olarak anlamak, hücre biyolojisini anlamak için özellikle önemlidir. Bu bölümün ilk kısmında, günümüz hücrelerinin benzerlikleri ve farklılıkları ortak bir atadan evrimleştikleri göz önünde bulundurularak tartışılmaktadır. Bir yandan, tüm hücreler evrim boyunca korunan ortak temel özellikleri paylaşır. Örneğin, tüm hücreler genetik materyal olarak DNA kullanır, plazma zarıyla kuşatılmışlardır ve enerji metabolizması için aynı basit mekanizmaları kullanırlar. Diğer yandan, günümüz hücreleri çeşitli farklı yaşam biçimleri geliştirmişlerdir. Bakteriler, amipler ve mayalar gibi birçok canlı, kendi başına çoğalabilen tek hücrelerden oluşurlar. Daha karmaşık organizmalar, farklı hücrelerin belirli görevleri yerine getirmek üzere özelleştiği, koordine bir şekilde işlev gören hücre topluluklarından oluşmuştur. Örneğin, insan bedeni, her biri; hafıza, görme, hareket ve sindirim gibi birbirinden farklı işlevler için özelleşmiş 200'den fazla çeşitte hücreye sahiptir. Birçok farklı tip hücrenin sergiledikleri farklılıklar oldukça çarpıcıdır, insan beyin hücresiyle bir bakteri arasındaki farklılığı bir düşünün.

Farklı hücre tipleri arasındaki temel benzerlikler, hücre biyolojisine birleştirici bir tema sağlayarak, bir hücre türü ile yapılan deneylerden öğrenilen temel prensiplerin diğer hücre tipleri için de öngörülmesini ve genelleştirilmesine olanak verir. Hücre ve moleküler biyolojinin farklı yönlerini incelemek için çeşitli hücre ve organizmalar yaygın olarak kullanılmaktadır; bu bölümün ikinci kısmında, bu hücrelerin deneysel modeller olarak özellikle

1.1 Hücrelerin Kökeni ve Evrimi 4
1.2 Hücre Biyolojisinde Deneysel Modeller 17
1.3 Hücre Biyolojisinin Araçları: Mikroskobi ve Hücre Altbirimlerine Ayırma (*Subcellular Fractionation*) 27

Anahtar Deney
HeLa Hücreleri: İlk İnsan Hücre Hattı 24

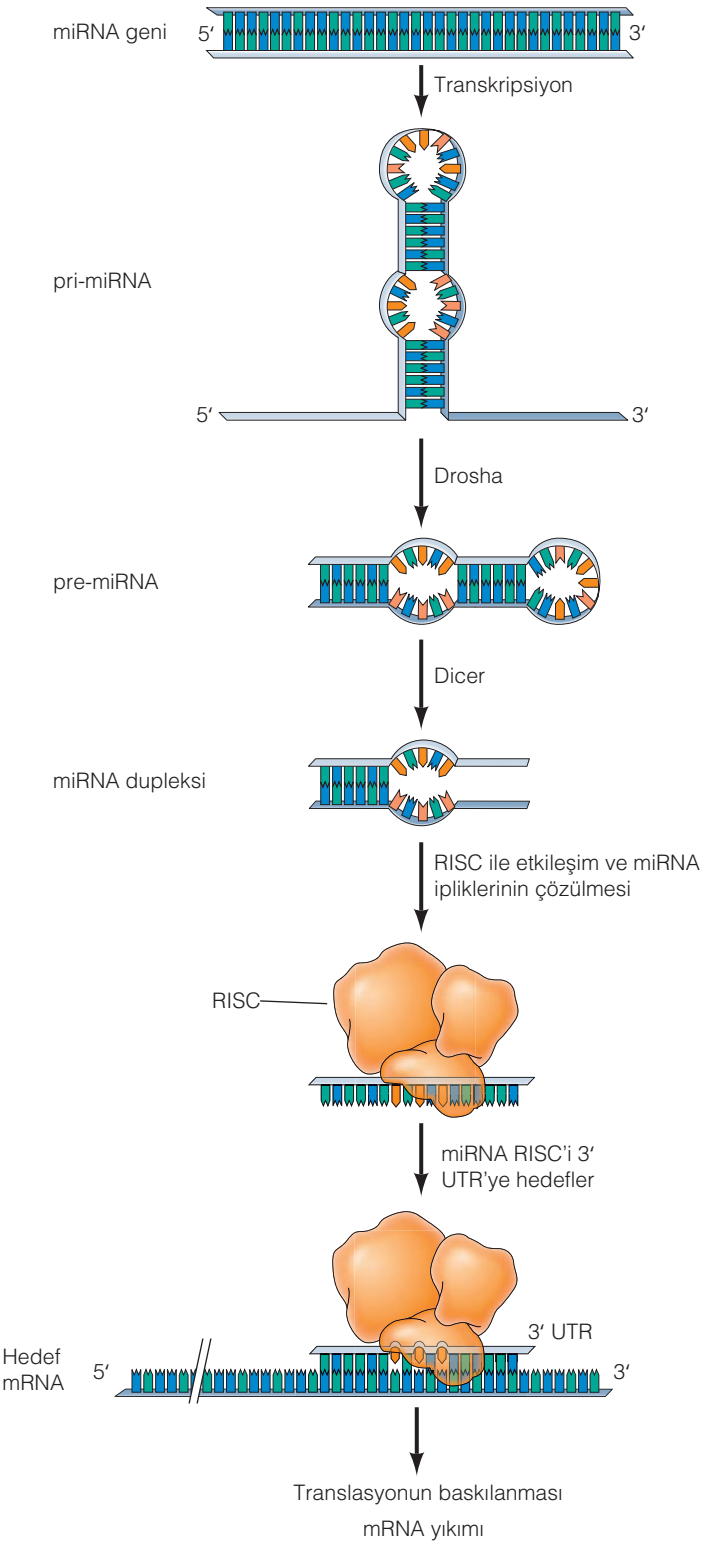
Moleküler Tıp
Virüsler ve Kanser 26



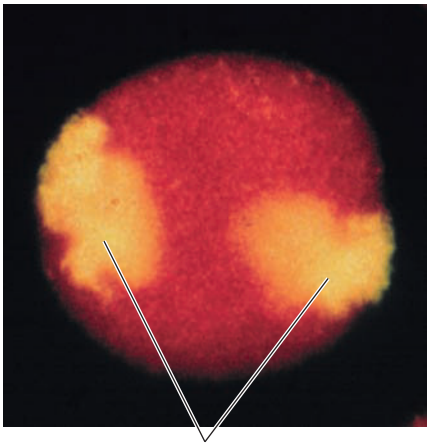
Şekil 3.2 Glikoliz reaksiyonları
Glukoz pirüvata yıkılırken, ATP ve NADH'ın her birinden net iki molekül oluşmaktadır. Aerobik koşullarda, pirüvat, sitrik asit döngüsü ile daha ileri düzeyde metabolize edilmektedir. Anaerobik koşullarda NADH, pirüvatın etanol veya laktata dönüşümü ile tekrar oksitlenmektedir. Tek bir glukoz molekülünün enerji-üreten üç-karbonlu türevlerin her birinden iki adet (gölgeli kutular) oluşturduğuna dikkat ediniz.

engellemek için yaygın olarak kullanılan bir deneysel araç olmuştur (bkz. Şekil 4.35). Translasyonun kısa çift-iplikli RNA'lar tarafından düzenlenmesi sadece önemli bir deneysel yöntem olmayıp, aynı zamanda normal olarak hücreler tarafından mRNA translasyonu ve degradasyonunu kontrol etmek için kullanılır. RNA interferansını endojen olarak gerçekleştiren kodlamayan RNA'lar, yaklaşık 22 nükleotit uzunluğundaki **mikroRNA**'lardır (**miRNA**'lar). İnsan genomundan, bazıları protein kodlayan genlerin intronlarında bulunan 1000 kadar miRNA kodlanabilir. miRNA'ların öncülleri saç tokası biçiminde katlanan daha uzun RNA molekülleri olup, bu öncüller daha sonra sırası ile "*Drosha*" ve "*Dicer*" adlı nükleazlar tarafından ardışık olarak kesilirler (**Şekil 6.8**). miRNA'nın bir ipliğinin RNA-ile-uyarılan sessizleştirme kompleksine (*RNA-induced silencing complex*: RISC) katılması ile miRNA, RISC'i komplementer mRNA'lara yönlendirir; bu kompleks translasyonu engeller ve mRNA yıkımını uyarır. Her bir miRNA'nın 100 kadar farklı mRNA'yı hedefleyebildiği tahmin edilmektedir, dolayısıyla protein kodlayan genlerimizin yaklaşık yarısı miRNA'lar tarafından regülasyon için hedef olabilir. Biyolojik rolleri henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, miRNA'ların erken embryonik gelişim, sinir sistemi, kas, kalp, akciğer ve bağışıklık sisteminin gelişimi gibi çeşitli gelişimsel süreçlerde fonksiyonel oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, miRNA'ların hücre çoğalmasını ve sağkalımını düzenledikleri gösterilmiş olup, anormal ekspresyonlarının kalp hastalığı ve çok sayıda farklı kanser gelişimine katkıda bulundukları belirlenmiştir.

miRNA'lara ek olarak, 200 nükleotitten daha uzun kodlamayan RNA'lar olan **uzun kodlamayan RNA'**ların (**lncRNA**'lar), ökaryotik hücrelerde gen ekspresyonunun belli başlı düzenleyicileri arasında oldukları kısa bir süre önce anlaşılmıştır. **X kromozom inaktivasyonu** olgusu, bir lncRNA'nın rolünün ilk örneklerinden birini sağlamaktadır. İnsanlar da dahil olmak üzere pek çok hayvanda, dişiler iki X kromozomuna sahipken erkekler bir X ve bir Y kromozomuna sahiptirler. X kromozomunda, çok daha küçük olan Y kromozomunda bulunmayan yaklaşık 1000 kadar gen bulunur. Bu yüzden, X kromozomu genlerinin çoğu, dişilerde, erkeklerde bulunandan 2 kat fazla kopya sayısında bulunur. Bu farklılığa rağmen, X kromozomu genlerince kodlanan proteinlerin çoğunluğu erkek ve dişi hücrelerinde eşit miktarlarda bulunur. Bu durum, dişi hücrelerindeki iki X kromozomundan birisindeki genlerin çoğunun gelişimin erken evrelerinde bir dozaj ayarlama mekanizması tarafından susturulması sonucu ortaya çıkar. Bunun sonucunda hem dişi hem erkek hücrelerinde X kromozomu genlerinden sadece birer kopya transkripsiyona uğrayabilir. X kromozomu inaktivasyonundaki kilit eleman, *Xist* olarak bilinen 17 kilobaz uzunluğundaki bir lncRNA'dır. *Xist* RNA'sı inaktif X'e bağlanarak transkripsiyonunu engeller (**Şekil 6.9**).



Şekil 6.8 miRNA'lar miRNA genleri transkripsiyona uğrayarak saç tokası yapıları barındıran birincil (primary) transkriptleri (pri-miRNA'lar) oluştururlar. Pri-miRNA'lar sırasıyla Drosha ve Dicer adlı nükleazlar tarafından kesilerek yaklaşık 22 nükleotitlik çift iplikli olgun miRNA'ları oluştururlar. miRNA'lar RISC kompleksi ile bir araya gelir ve miRNA'nın iki ipliği birbirinden ayrılır. Daha sonra miRNA, RISC'i hedef mRNA'nın 3' translasyona uğramayan bölgesine (UTR) yönlendirir, böylece translasyonun baskılanmasına ve mRNA yıkımına neden olur.



Şekil 11.17 Memeli çekirdeğinde kromozomların organizasyonu Kromozom 4 üzerindeki tekrar dizilerine özgü floresan problar bir insan hücresi ile hibridize edildi. Sarı floresan ile işaretlenen kromozom 4'ün iki kopyası çekirdekte farklı bölgelerde bulunmaktadır. (A. I. Lamond ve W. C. Earnshaw, 1999. *Science* 280: 547'den.)

Her bir kromozom, çekirdek içinde farklı bölgeleri işgal eder.

kirdekte belirli bölgeleri işgal ettikleri görüşü ile uyum içindedir. Dahası, görünüşe göre sentromerler her bir kromozomu farklı domeynlere ayırmakta ve böylece bir kromozomun iki kolu birbirleri ile etkileşmemektedir.

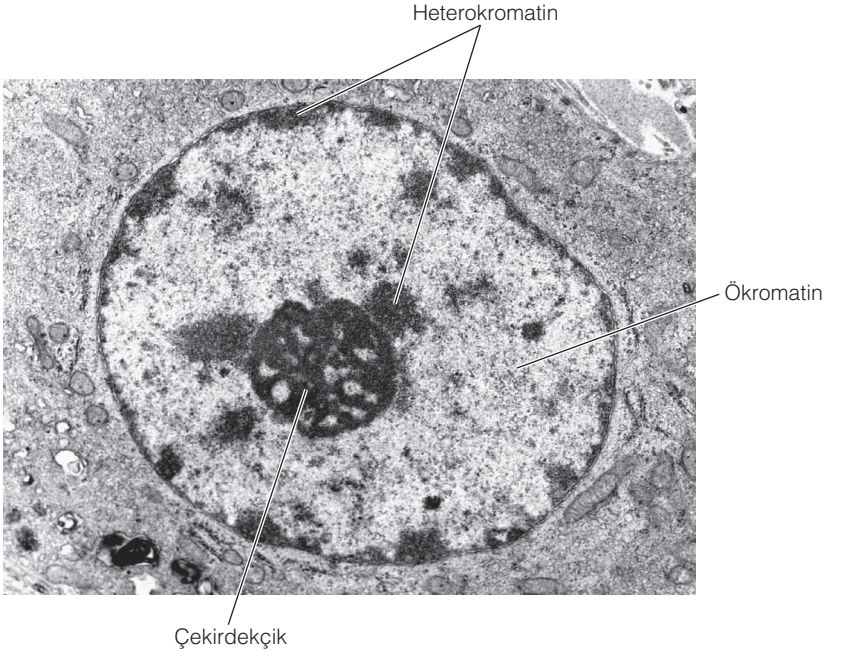
Kromatin yerleşimi ve transkripsiyon aktivitesi

İnterfaz hücrelerindeki kromatinin çoğu (ökromatin) çözünmüş ve transkripsiyonel olarak aktif durumda bulunur, ancak kromatinin bir kısmı çok yoğun halde bulunur (**heterokromatin**) ve transkripsiyona uğramaz. Heterokromatin bölgeler, sentromerlerde ve telomerlerde bulunan yüksek oranda tekrarlayan diziler gibi genellikle kopyalanmayan DNA dizilerinin yanında, inceleme anında hücrede transkripsiyonu yapılmayan ancak diğer farklılaşmış hücre türlerinde, hücre döngüsünün farklı zamanlarında veya hormonlar gibi farklı hücre dışı sinyallere yanıt olarak transkribe edilen genleri içerir. Kromozomal domeynlerin transkripsiyonel aktivitesi çekirdekteki konumları ile ilişkilidir. Transkripsiyonel olarak inaktif olan heterokromatin bölgeler sıklıkla çekirdek zarfı ya da çekirdekçiğin çeperlerine yerleşmiş olarak bulunurken, transkripsiyon açısından aktif olan kromatin daha çok çekirdeğin iç kısımlarında bulunur (**Şekil 11.18**).

Heterokromatin genellikle nükleer zarf veya çekirdekçiğin (nükleolusun) çevresi ile ilişkilidir.

Kromatin yerleşiminin bu mikroskopik gözlemleri, transkripsiyon açısından aktif ve inaktif kromatin domeynlerinin yerleşimlerinin kıyaslanarak daha ayrıntılı biçimde incelendiği çalışmalar ile desteklenmiştir. Örneğin, bazı insan kromozomları transkripsiyona uğrayan genler yönünden zenginken, diğer bazı kromozomlar az sayıda gen içerir. Bu farklı kromozomların kapladığı alanların kıyaslanması, gen-zengin kromozomların çekirdeğin merkezinde yer alırken gen-fakir kromozomların çekirdeğin çeperlerinde yer aldığını ortaya koymuştur (**Şekil 11.19A**). Ayrıca, aktif genlere özgü

Transkripsiyonel olarak aktif olan kromatin çekirdeğin iç kısımlarına doğru yer alır.



Şekil 11.18 İnterfaz çekirdeklerindeki heterokromatin bölgeler Ökromatin bölgeler çekirdeğin içine dağılmıştır. Heterokromatin bölgeler ise nükleer zarf ve çekirdekçik ile bağlantılıdır. (© Dr. Donald Fawcett/ Visuals Unlimited, Inc.)

masına aracılık etmek üzere özelleşmiştir. Bu belirli görevleri sürdürebilmek için, plazma zar proteinlerinin yerleşimi hücre yüzeyinin ilgili bölgeleri ile sınırlandırılmıştır. Bu olayın gerçekleşmesi için gerekli olan mekanizmalardan bir tanesi epitel yapının bitişik hücreleri arasındaki sıkı bağların oluşumudur (Bölüm 16'da tartışıldı). Bu bağlantılar, sadece hücreler arası boşluğu kapatmakla kalmaz, aynı zamanda zara ait lipit ve proteinlerin hareketine de engel oluşturur. Sonuç olarak, proteinler, plazma zarının ya apikal bölgesi ya da bazolateral bölgesi içinde dağılım gösterebilir, bir bölgeden diğerine geçiş yapamazlar.

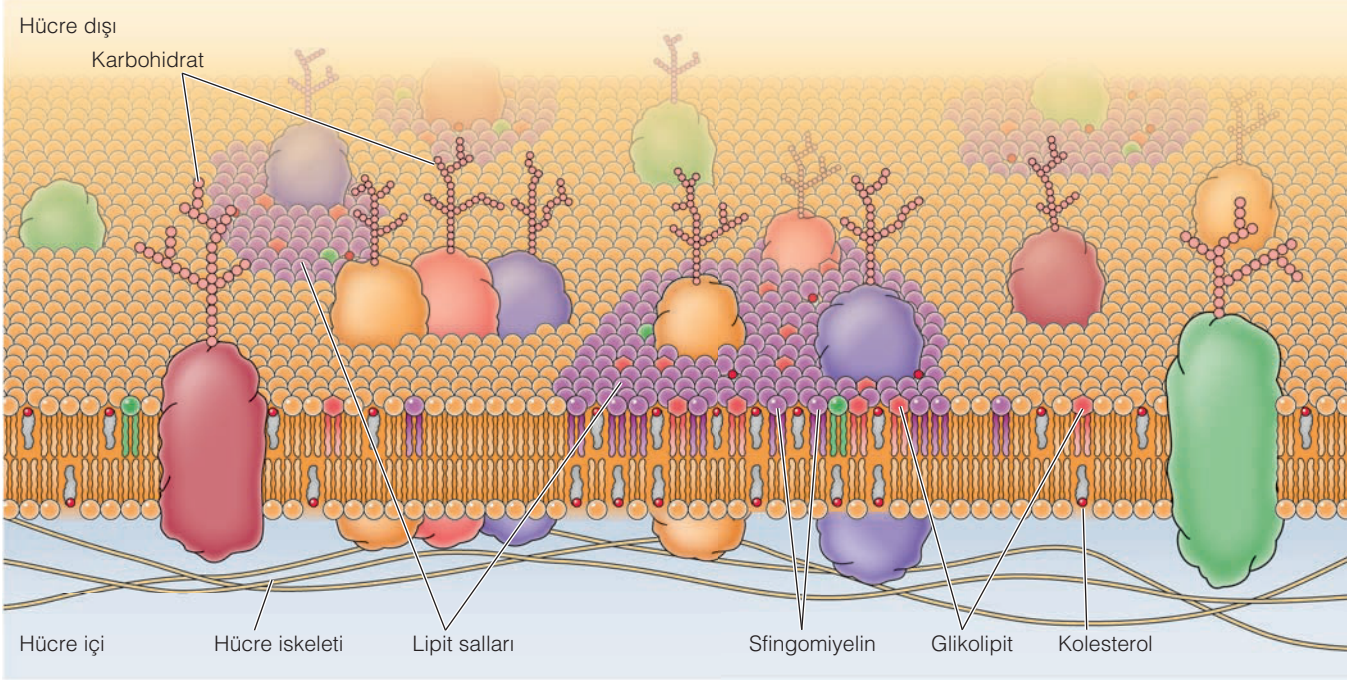
Birçok proteinin hareketliliği hücre iskeleti ile olan bağlantıları sonucu kısıtlıdır.

Birçok plazma zar proteinlerinin hareketliliği hücre iskeleti ya da özelleşmiş lipit bölgeleri ile bağlantıları sonucu sınırlıdır. Zar proteinlerinin hareketliliklerindeki bu kısıtlamalar, hücre iskeleti ile bağlantıların ve lipit-protein etkileşim bölgelerinin dahil olduğu plazma zar yapısına ait yeni modellerin gelişmesini sağlamıştır (**Şekil 15.11**). Örneğin alyuvar hücrelerinin temel transmembran proteinleri (glikoforin ve band 3, bkz. Şekil 15.7) plazma zarının altında bulunan spektrin-aktin kortikal hücre iskeleti ile bağlantılıdır (bkz. Şekil 14.10). Sonuç olarak, bu proteinler lipit çift tabaka üzerinde serbestçe hareket edemez. Hücre iskeleti ile sabitlenen transmembran proteinler sadece kendi hareketleri bakımından kısıtlanmış değildir. Diğer zar proteinlerinin de hareketliliğini kısıtlayan bariyerler olarak görev görürler. Komşu hücrelerin yüzeyindeki proteinler ile veya hücre dışı matriks ile olan etkileşimler de bazı transmembran proteinlerinin hareketliliğini kısıtlar.

Video 15.2
Lipit Sal Döngüsü

Lipit salları, spesifik lipitler ve proteinlerce zengin küçük kümelenmiş bölgelerdir.

Bazı zar proteinlerinin serbestçe difüzyonu, özelleşmiş lipit bölgelerine veya hücre iskeletine bağlanmaları ile kısıtlanır. Daha önce de bahsedildiği üzere, sfingomiyelin, glikolipit ve kolesterol **lipit salları** olarak bilinen kümelenme bölgeleri oluşturur (**Şekil 15.12**). Lipit salları küçük (10-200 nm) ve proteinlerin etkileşimlerini kolaylaştırmak üzere kümelenen geçici yapılar-



Şekil 15.11 Güncellenmiş sıvı mozaik model Plazma zarının, lipit salları ve transmembran proteinlerinin altlarındaki aktin hücre iskeletiyle etkileşimini gösteren güncellenmiş modeli (P. V. Escriba et al., 2008. *J. Cell Mol. Med.* 12: 829'den sonra).

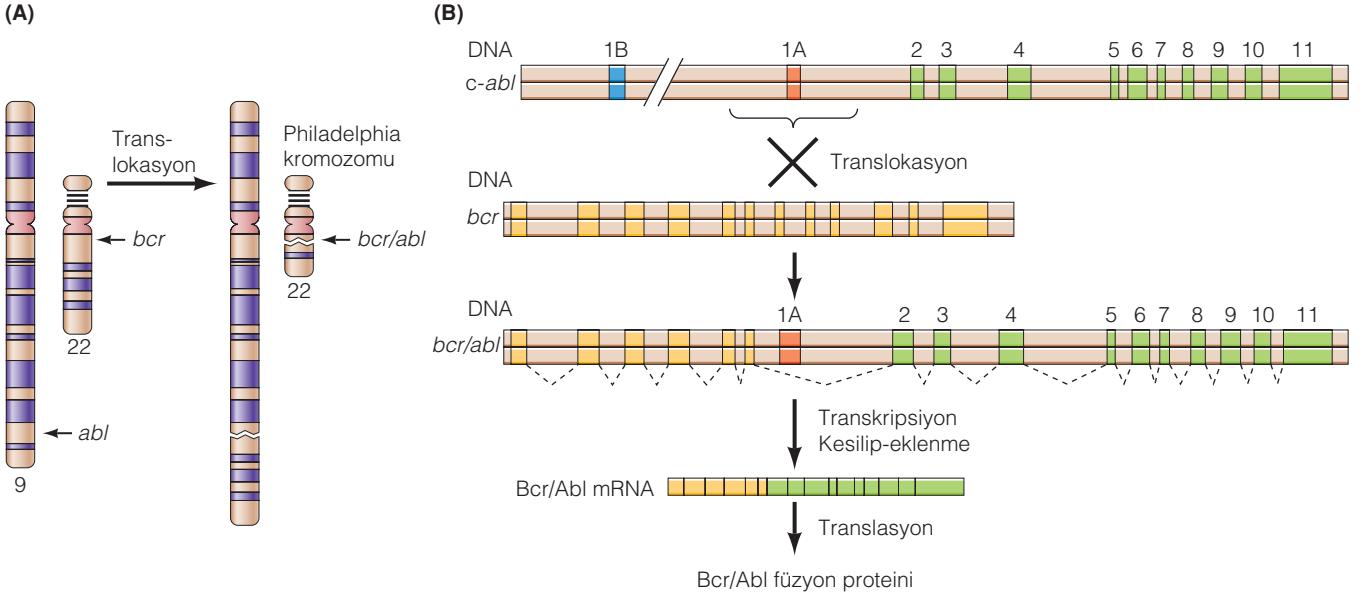
lösemide 9. kromozomdaki ***abl*** proto-onkogeninin 22. kromozoma taşınmasıdır (**Şekil 20.14**). Bu translokasyon sonucunda *abl*, 22. kromozomda yer alan *bcr* geni ile füzyon oluşturur. Sonuçta ortaya çıkan Bcr/Abl füzyon proteininde normal Abl proteininin amino ucu yerine Bcr'nin amino ucuna ait diziler yer alır. Proteine Bcr dizilerinin eklenmesi, bir tirozin kinaz olan Abl'nin kontrolsüz aktivitesine neden olarak, hücre transformasyonuna yol açar.

DNA amplifikasyonu gen ekspresyonunu arttırarak onkogenleri aktifleştirir.

İnsan tümörlerinde onkogenlerin aktifleşmesiyle sonuçlanan bir başka mekanizma da genlerin yüksek düzeyde ekspresyonuna neden olan gen amplifikasyonudur. Tümör hücrelerinde, normal hücrelere kıyasla bin kattan daha fazla görülen onkogen amplifikasyonu (bkz. Şekil 7.34) birçok tümörün giderek daha hızlı büyümesine ve daha malign nitelikler kazanmasına neden olur. Örneğin, başta meme ve akciğer kanserleri olmak üzere birçok değişik kanser türünde *c-myc* ile *myc* ailesinin diğer iki üyesinin (N-*myc* ve L-*myc*) amplifikasyonu sıklıkla görülür. N-*myc* amplifikasyonu bazı nöroblastomalarda da gözlenir ve hızlı büyüyen agresif tümörlerle ilişkilidir. Tirozin kinaz aktivitesine sahip bir reseptör kodlayan bir başka onkogen olan ***erb*B-2**'nin amplifikasyonu da hızlı seyreden meme ve over kanserleri ile ilişkilidir.

Onkogen ürünlerinin işlevi

Viral ve hücresel onkogenlerin araştırılması sonucunda, malign hücrelerde anormal davranışlara neden olan çok sayıda (toplam 150 kadar) gen tanımlanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi, proto-onkogenler tarafından



Şekil 20.14 *abl*'nin translokasyonu (A) Kronik miyeloid lösemilerde (KML) *abl* onkogeni 9. kromozomdan 22. kromozoma translokasyonla taşınarak Philadelphia kromozomunu oluşturur. (B) İki alternatif birinci ekzona (1A ve 1B) sahip olan *abl* proto-onkogeni 22. kromozom üzerinde yer alan *bcr* geninin ortasına yerleşir. Translokasyon sonucunda ekzon 1B delesyona uğrar. Füzyon genin transkripsiyonu *bcr* promotorundan başlayarak *abl*'yi de kapsayacak biçimde devam eder. Daha sonra gerçekleşen kesilip-eklenme sonunda füzyon Bcr/Abl mRNA'sı oluşur. Bu mRNA'da *abl* ekzon 1A dizileri de delesyona uğramış ve *bcr* dizileri *abl*'nin ikinci ekzonu ile birleşmiştir. Bcr/Abl mRNA'sından rekombinant bir Bcr/Abl füzyon proteini sentezlenir.